

2,3-ジエチルピラジンの概要

1. はじめに

2,3-ジエチルピラジンは、ココアパウダー、ジャガイモ（焼き上げたもの）、ひき割りオート麦（焼いたもの）、おきあみ（加熱したもの）、しょう油等に含まれている成分である¹⁾。

欧米では、チューインガム、焼菓子、ソフト・キャンデー類、冷凍乳製品類、肉製品、清涼飲料などの様々な加工食品において香りを再現し、風味を向上させるために添加されている²⁾。

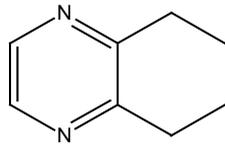
2. 名称等

名称：2,3-ジエチルピラジン

英名：2,3-Diethylpyrazine

英文別名：2,3-Diethyl-1,4-diazine

構造式：



化学式：C₈H₁₂N₂

分子量：136.19

CAS 番号：15707-24-1

3. 安全性に係る知見の概要

厚生労働省が行った安全性試験の結果ⁱ⁾、National Library of Medicine (NLM: PubMed, TOXLINE)、米国香料工業会のデータベース (RIFM-FEMA database)、製品評価技術基盤機構 (NITE) データベースの検索結果、JECFA モノグラフの内容等に基づき、遺伝毒性試験、反復投与毒性試験等の成績をとりまとめた。なお、動物を用いた試験成績については経口投与のものに限定した。

ⁱ⁾ 反復投与毒性試験（引用文献 4）、および 3 種類の遺伝毒性試験（引用文献 6、8、9）が行われている。なお、各試験に使用された被験物質については、試験機関において保存されていた被験物質の一部を譲り受け、あるいは同じ製品番号の別ロットの同等品を購入して分析を行い、JECFA 規格あるいは公開のデータベースに掲載されているスペクトルと比較したところ両者のパターンが一致したこと等から、2,3-ジエチルピラジンであることが国立医薬品食品衛生研究所の専門家により確認されている^{5) 7) 27)}。なお本被験物質は、添加物として指定する際に予定されている規格に合致しているものである。

(1) 反復投与毒性

雌雄の CD 系ラットを用いた混餌投与による 90 日間反復投与試験 (1.75 mg/kg 体重/日) では、体重、摂餌量、血液生化学的検査、器官重量、病理組織学的検査については、被験物質投与に関連した毒性影響は認められなかった³⁾。

また、5 週齢の SD 系ラット (各群雌雄各 10 匹) への強制経口投与による 90 日間反復投与毒性試験 (0、0.04、0.4、4 mg/kg 体重/日ⁱⁱ⁾ では、一般状態、尿検査、眼科学的検査、剖検について被験物質の投与による変化はみられなかった。雌雄の高用量投与群において、体重増加量の低値および摂餌量の低値がみられ、病理組織学的検査では、鼻腔において粘膜の炎症性細胞浸潤、粘膜固有層の浮腫および神経線維の減少、呼吸上皮の過形成、嗅上皮の萎縮および呼吸上皮化生、気管において粘膜上皮の Globule leukocyte の減少が認められた。血液生化学的検査では、雌の高用量投与群においてグルコースの高値、血液学的検査では、雄の高用量投与群において好中球比の高値が認められたⁱⁱⁱ⁾。器官重量では、雄の高用量投与群において胸腺絶対重量の低値がみられた^{iv)}。その他各投与群においていくつかの変化が認められたが、いずれも被験物質の投与に関連するものではないと結論付けられている⁴⁾⁵⁾。

これらの結果から、本試験条件下における無毒性量 (NOAEL) は、0.4 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2) 発がん性

発がん性試験は行われておらず、国際機関 (International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP)) でも、発がん性の評価はされていない。

(3) 遺伝毒性

細菌 (サルモネラ菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び大腸菌 WP2^{uvrA}) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5,000 µg/plate) では、S9mix の有無にか

ii 投与量は、欧米における使用量調査を基に、安全マージンを確保するため、算定した推定摂取量に対して 1,000、10,000、100,000 倍に相当する 3 用量群で実施した。具体的には、後述の PCTT 法により求めた推定摂取量が最大となる欧州の 1995 年の年間使用量 13 kg より算出した推定摂取量に対し、日本人の平均体重 50 kg で除し、これに安全マージンを乗じた。

iii このほか血液学的検査では雌雄のヘモグロビン濃度とヘマトクリット値に統計学的に有意な高値が認められているが、試験実施施設の背景データの範囲内の変動であった。

iv この変化について、試験施設では軽度な変化であり、病理組織学的に胸腺に被験物質投与の影響はみられなかったことから被験物質投与とは関連のない変化としているが、雄の中低用量投与群についても胸腺の絶対重量と相対重量の統計学的に有意な低値がみられており、背景データの範囲内とはいえ投与により免疫系統に何らかの影響を及ぼしている可能性も考えられるため、本試験報告書で得られているデータをもとに、末梢血のリンパ球比の変化も勘案し、高用量群にみられた変化を本物質の投与による影響とみなした。

かわらず陰性であった⁶⁾⁷⁾。

ほ乳類培養細胞 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験 (最高用量 1.4 mg/mL) で、短時間処理した場合、S9mix の有無に拘わらず高濃度群で染色体の構造異常が、-S9mix の中濃度群及び+S9mix の中濃度群並びに高濃度群で倍数性細胞の増加が認められた (D₂₀ 値 10 mg/mL)^v。一方、長時間連続処理した場合は、陰性であった⁷⁾⁸⁾。

9週齢の雄のICR系マウスを用いた *in vivo* 骨髄小核試験(最高用量250 mg/kg 体重/日×2、強制経口投与)で、いずれの群においても弱い小核誘発性が認められた⁷⁾⁹⁾。

ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では高濃度群で染色体の構造異常が認められたが、高濃度群での細胞の生存率は 52-66%であり、染色体異常の誘発には細胞毒性の影響があったことが推察される¹⁰⁾。なお、細胞増殖抑制は単層細胞密度の測定により決定されているが、この指標は細胞毒性を過小に見積もる可能性があるとの意見もある¹⁰⁾。また中濃度群でみられた数的異常は構造異常を伴うものではない。

また *in vivo* の骨髄小核試験でみられた弱い小核誘発性については、被験物質投与により低体温となったことが要因ではないかと考えられる。

これは、実施された試験では最高用量群で低体温となっていること、国際香料工業会の後援で Product Safety Labs (USA)が行った体温測定の実験において、2,3-ジエチルピラジン 125 mg/kg および 250 mg/kg の投与により有意に体温が低下し、最高用量群では溶媒対照群より 6℃以上低下していたとの報告^{10) 11)}があること、低体温がヒトや動物において末梢血や骨髄に影響を与えることはよく観察されており¹²⁾、げっ歯類の *in vivo* 試験においては小核を誘発し、偽陽性の結果を示す一因となることも知られている¹³⁾こと、特にマウスは低温により骨髄の小核が誘発され^{10) 13) 14)}、同じげっ歯類でも温度による影響の度合いはラットよりも鋭敏である^{15) 16)}と報告されていること、チャイニーズハムスターの培養細胞を用いた *in vitro* の試験系でも、低温下では小核誘発が起こることが報告されている^{13) 17)}ことによる。したがって、今回得られた陽性の結果は体温低下を要因として偽陽性である可能性が示唆される。

以上、動物の培養細胞を用いた一部の試験で陽性の結果が、また、十分高用量まで実施された動物を用いた小核試験において弱い陽性の結果が得られているが、染色体異常試験における高濃度群での陽性の結果は高い細胞毒性を示す用量でのものであり、生理学的影響は明らかではない¹⁰⁾。また小核試験における陽性の結果は、偽陽性である可能性が示唆されており¹⁰⁾、また、細菌を用いた試験では陰性の結果が得られていることから、香料の用途として使用される極めて低い濃度においては、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。

^v 参考までに、陽性対照のMMCのD₂₀値は0.000032mg/mL、CPのD₂₀値は0.0093mg/mLである。出展：祖父尼俊雄(監修)染色体異常試験データ集 改定1998年版、(株)エル・アイ・シー

表 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 [2004年、GLP] [プレインキュベーション法]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA株)	[+/-S9 mix] 0、78.1、156、313、625、1250、2500、5000 µg/plate	陰性	6
<i>in vitro</i>	染色体異常試験 [2004年、GLP]	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞 (CHL/IU細胞)	[短時間(6時間)処理、-S9 mix] 0、0.18、0.35、0.7、1.4 mg/mL (0、1.25、2.5、5、10 mM相当)	陽性*1	8
			[短時間(6時間)処理、+S9 mix] 0、0.18、0.35、0.7、1.4 mg/mL (0、1.25、2.5、5、10 mM相当)	陽性*2	
			[連続(24時間)処理、-S9mix、+S9mix] 0、0.088、0.18、0.35、0.7、1.4mg/mL	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験 [2005年、GLP]	9週齢のICR系マウス雄*4 Crj:CD-1(ICR) (観察数各群5匹、但し、投与数62.5 mg/kg群5匹、125 mg/kg群5匹、250 mg/kg群7匹)	0、62.5、125、250 mg/kg 体重/日、2日間、オリーブ油溶液、強制経口投与	陽性*3	9

注) *1 : 1.4 mg/mL 群で染色体の構造異常が誘発された。また、0.7 mg/mL 群で倍数性細胞の増加が認められた (D₂₀ 値 1.7 mg/mL、TR 値 10 [構造異常])。

*2 : 1.4 mg/mL 群で染色体の構造異常が誘発された。また、0.7 mg/mL 群及び 1.4 mg/mL 群で倍数性細胞の増加が認められた (D₂₀ 値 2.0 mg/mL、TR 値 8.2 [構造異常]、D₂₀ 値 10 mg/mL [倍数性])。

*3 : いずれの群においても弱い小核誘発性が認められたが、最高濃度群では体温低下も認められた。

*4 : 予備試験では一度目の投与量設定試験に雌雄のマウスをもちいたが、雌雄全群で類似した毒性徴候が見られており明らかな性差はみられなかったことから、本試験を含むそれ以降の試験には、雄のみが使用された。

(4) その他

内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する報告は見つからなかった。

4. 摂取量の推定

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法^{vi}による 1995 年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 1 µg、2 µg となる¹⁸⁾。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に許可されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから¹⁹⁾、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 1~2 µg/人/日の範囲と推定される。

なお、本物質はココアパウダー、しょう油等に含まれている成分であるとされている^{vii}が、香料としての摂取量と、もともとの食品からの摂取量との比に関する情報は得られていない。

5. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験成績の NOEL/NOAEL 0.4 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (1~2 µg/人/日) を日本人平均体重 (50 kg) で割ることで算出される推定摂取量 (0.00002~0.00004 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 10,000~20,000 が得られる。

vi [年間使用量(kg)]/[人口(億人)]/[365(日)]/[報告率]/[人口の 1 割で消費]×10 で求めた。統計は 1995 年の使用量調査による。参考までに 2005 年の米国での推定摂取量に関するデータも掲載した。

	米国(1995 年) ¹⁸⁾	米国(2005 年) ²⁾	欧州(1995 年) ¹⁸⁾
年間使用量(kg)	5	0.908	13
人口(億人)	2.6	2.8	3.2
報告率	0.8	0.8	0.6
推定摂取量(µg/人/日)	(計算値) 0.658…	(計算値) 0.111…	(計算値) 1.855…

注) 年間使用量に差があるが、その原因として、香料物質の場合、世界的に製造業者数も少なく、数年に 1 回在庫がなくなるたびに製造するようなものが多く、また、加工食品の流行に依存するため、地域や年による変動があるものと考えられる。なお米国の年間使用量の値について引用文献²⁾と¹⁸⁾では大差があるが、米国香料工業会によれば、同じ数値が JECFA 提出時には有効数字二桁が四捨五入された一方で、データベース登録時には切り捨てられたものと考えられるとのことであった (おおもとのデータはポンドで報告されており²⁸⁾、値は 11 ポンド(4.98kg)である)。本概要では、引用文献¹⁸⁾の値を用いている。(2005 年についてもおおもとのデータはポンドで報告されており、値は 2 ポンド(約 0.9072kg)である²⁹⁾ことを確認している)。

vii ココアパウダー中には 0.11-0.27ppm 検出されたとの報告がある。その他の食品に含まれる濃度の測定値は不明である。文献 1)

6. 構造クラスに基づく評価

本物質はクラスⅡに分類される^{18) 20)}。本物質そのものに関する代謝データは無いが、類似の化合物に関するデータとして、雄のアルビノラットにメチル置換のピラジンを胃管投与(100 mg/kg 体重)し、投与後 5 時間後及び 10 時間後に胆汁を、また 24 時間後及び 48 時間後に尿を採取して調べたところ、胆汁には被験物質、代謝物とも検出されなかったが、尿中にはメチル基が酸化された酸及びそのグリシン抱合体が検出されたとの報告がある²¹⁾。また、2-(5-ethylpyridin-2-yl) benzimidazole (KB-1043)を、フェノバルビタール又は 3-メチルコラントレンを投与した雄の Wistar 系 NOS ラットの肝ミクロソームにおいてエチル基が二級アルコール及びケトンに代謝されたとの報告²²⁾がある。

あるいは一晩絶食させた雄の Wistar 系 NOS ラットに KB-1043 を胃管投与(32 mg/kg 体重)し、24 時間後及び 48 時間後に尿及び糞を採取して調べたところ、投与後 24 時間でその半量が糞中に排泄され、尿中にはそのまま、及びエチル基が 2 級アルコールまたはケトンとなった代謝物が検出され、さらに酵素反応を介した尿を調べることにより本物質がグルクロン酸抱合体としても排泄されていることが判明したとの報告がある²³⁾。2,3-ジエチルピラジンについても、エチル基が 2 級アルコール又はケトンに代謝される系が推測される^{18) 22) 24) 25)}。

しかしながら、ピラジン環のアルキル置換基が 2 及び 3 位のように隣接している場合は、環の水酸化が優先するとされている²¹⁾。これは置換基の立体障害によると考えられる。これらの代謝生成物はそのまま、もしくは、グリシン抱合、グルクロン酸抱合、あるいは硫酸抱合などを受けた後に速やかに排泄されると考えられる^{18) 24) 25)}。

7. JECFA における評価

本物質は、2001 年第 57 回 JECFA 会議で、ピラジン誘導体の一つとして評価され、想定される推定摂取量 (1~2 µg /人/日) が、クラスⅡの摂取許容値 (540 µg /人/日) を下回ることなどから、香料としての使用において安全性の懸念はないとされた¹⁸⁾。

8. 「国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法」²⁶⁾に基づく評価

本物質は、クラスⅡに分類され、安全マージン (10,000~20,000) は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ想定される推定摂取量 (1~2 µg /人/日) が構造クラスⅡの摂取許容値 (540 µg /人/日) を下回る。また、本物質は、食品中に含まれている成分であり、欧米では香料として使用されているにもかかわらず、これに由来する有害情報が得られていない事も加味すると、本物質を食品用の香料の用途として使用される場合、安全性に関する懸念はないものと想定される。

なお、遺伝毒性については小核試験で弱い小核誘発性を示す結果が得られてはいるが偽陽性が示唆されている結果であり¹⁰⁾、また実際の使用量は、反復投与試験で得られた NOEL/NOAEL を大きく下回る値と考えられることから、本物質は香料としての用途において使用される場合生体にとって特段問題となる毒性はないと考えられる。

引用文献

- 1) VCF Volatile Compounds in Food : database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 14.1. - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Dec. 2013)(非公開)
- 2) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on 2,3-Diethylpyrazine (website accessed in Dec. 2013) (非公開)
- 3) Posternak JM, Linder A, and Vodoz CA. Summaries of toxicological data. *Food Cosmet. Toxicol.* (1969) **7**, 405-407.
- 4) 2,3-ジエチルピラジンのラットによる 90 日間反復経口投与毒性試験 (2007) (株)三菱化学安全科学研究所 (厚生労働省委託試験)
- 5) SIGMA-ALDRICH: Certificate of Analysis (PRODUCT NUMBER W313602-SPEC, LOT NUMBER 02129PE, PRODUCT NAME 2,3-DIETHYLPYRAZINE, 98+%)
- 6) 2,3 - ジエチルピラジンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (2004) (株)化合物安全性研究所 (厚生労働省委託試験)
- 7) 試験成績書 東京化成工業株式会社 品名 2,3-ジエチルピラジン
コード番号 : D1581 ロット番号 : GA01
- 8) 2,3-ジエチルピラジンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験(2004)(財)食品薬品安全センター秦野研究所(厚生労働省委託試験)
- 9) 2,3-ジエチルピラジンのマウスを用いる小核試験 (2005) (財) 食品薬品安全センター秦野研究所 (厚生労働省委託試験)
- 10) 遺伝毒性に関するIOFのコメント (IOFIからのレター) (非公開)
- 11) Boulet, J (2012). 2,3-Diethylpyrazine: A 2-Day Oral Toxicity Study in Mice. Study Number 32679. Product Safety Labs, Unpublished Report to the International Organization of the Flavor Industry. (非公開)
- 12) O'Brien, H., Ames, J. A. L. and Mollin, D. L. Recurrent thrombocytopenia, erythroid hypoplasia and sideroblastic anaemia associated with hypothermia *British Journal of Haematology.* (1982) **151**(3), 451-456.

- 13) Tweats, D.J., Blakey, D., Heflich, R.H., Jacobs, A., Jacobsen, S.D. et al. Report of the IWGT working group on strategies and interpretation of regulatory *in vivo* tests I. Increases in micronucleated bone marrow cells in rodents that do not indicate genotoxic hazards. *Mutat. Res.* (2007) Feb 3, **627**(1), 78-91. Epub 2006 Nov 20.
- 14) Asanami S and Shimono K. Hypothermia induces micronuclei in mouse bone marrow cells. *Mutat. Res.* (1997) **393**, 91-99.
- 15) Asanami S and Shimono K. Species-level differences between mice and rats in regards to micronucleus induction with the hypothermia-inducing drug haloperidols. *Mutat. Res.* (2009) **676**, 102-105.
- 16) Asanami, S., Shimono, K., and Kaneda, S. Transient hypothermia induces micronuclei in mice. *Mutat Res.* (1998) Feb 23, **413**(1), 7-14.
- 17) Asanami, S., Shimono, K., and Kaneda, S. Effect of temperature on the frequency of chromosome aberrations and micronuclei in cultured Chinese hamster cells. *J Toxicol Sci.* (2001) Dec.,**26**(5), 323-326.
- 18) WHO Food Additives Series 48.Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, Pyrazine Derivatives (Report of 57th JECFA meeting)
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm>
- 19) 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「日本における食品香料化合物の使用量実態調査」、日本香料工業会
- 20) 2,3-ジエチルピラジンの構造クラス (要請者作成資料)
- 21) Hawksworth, G, and Scheline R. Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica*, (1975) **5**(7), 389-399.
- 22) Caputo O, Grosa G. Balliano G, Rocco F and Biglino G In vitro metabolism of 2-(5-ethylpyridin-2-yl) benzimidazole. (1988) *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 13:47-51.
- 23) Caputo O.,Grosa G., Ceruti, M., Viola, F. and Rocco, F. In vivo metabolism of the anti-inflammatory agent 2-(5-ethylpyridin-2-yl) benzimidazole. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* (1989) **14**(4), 263-268.
- 24) Parkinson, A. Biotransformation of Xenobiotics. In Casarret and Doull's Toxicology. *The Basic Science of Poisons* . (1996) **5th ed.**, 113-118, 133 and 168.
- 25) Adams, T.B., Doull, J., Feron, V.J., Goodman, J.I., Marnett, L.J., et al. The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor

ingredients. *Fd. Chem. Toxicol.* (2002) **40**, 429-451.

26) 香料安全性評価法検討会. 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について (最終報告・再訂正版) 平成 15 年 11 月 4 日

27) 2,3-ジエチルピラジンの確認結果

28) Lucas CD, Putnam JM, and Hallagan JB. FLAVOR AND EXTRACT MANUFACTURERS' ASSOCIATION OF THE UNITED STATES 1995 POUNDAGE AND TECHNICAL EFFECTS UPDATE SURVEY. FEMA ; 1999, pp.3-9 and 12-14, and p.11 and 81 of Appendix 2.

29) Lucas Gavin, C., Williams, M.C., and Hallagan, J.B. 2005 Poundage and Technical Effects Survey Flavor and Extract Manufacturers Association of the United States. (2008) pp.8 (Appendix 2 to Introduction) and p. 62 of Appendix 2

No.	項目	内容
(1)	名称	2,3-ジエチルピラジン
	英名	2,3-Diethylpyrazine
	CAS番号	15707-24-1
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANにより評価され1970年のGRAS 4 に公表された ¹⁾ 。本成分は、2001年第57回JECFA会議で、ピラジン誘導体の一つとして評価され、想定される推定摂取量が、クラスⅡの摂取許容値を下回るなど、香料としての使用において安全性の懸念はないと評価された ²⁾ 。
	JECFA番号	771
(3)	外国の認可状況・使用状況	欧米をはじめ各国で認可され広く使用されている。
	FEMA GRAS番号	3136
	CoE番号	534
	21CFR掲載	なし
	EUレジスター	FL No. 14.005
	使用量データ	4.9kg(米国、1995年)、13kg(EU、1995年) ³⁾
(4)	我が国での添加物としての必要性	本成分はローストナッツ様の香気を有し、食品に幅広く存在する成分であり、種々な加工食品において香りを再現し、風味を向上する際に必要不可欠な物質である。本成分は現在日本では未認可であるが、その添加量は微量ながら効果は非常に大きく、種々な加工食品に対してすでに国際的には着香の目的で広く使用されている。したがって国際的整合性の面からみても、これらの物質を日本で使用できるようにすることが不可欠と考えられる。
	天然での存在	2,3-ジエチルピラジンは、ジャガイモ、ココアパウダー、ひき割オート麦、おきあみ、しょう油等に含まれている成分である ⁴⁾ 。
	米国での食品への使用例(平均添加率)	チューインガム 100ppm、焼菓子 3.07ppm、ソフト・キャンデー類 2.34ppm、冷凍乳製品類 1.52ppm、肉製品 1.25ppm、清涼飲料 0.92ppm ³⁾
(5)	参考資料	1) Food Technology.(1970) Vol. 24, No. 5, pp25-34. 2)第57回 WHO Food Additives Series 48.Safety Evaluation of Certain Food Additives(2001) http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm 3)RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on 2,3-Diethylpyrazine (website accessed in Dec. 2013)(未公表) 4) VCF Volatile Compounds in Food : database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 14.1 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Dec. 2013)(未公表)